

FRENCH REPUBLIC

PATENT

MINISTRY OF INDUSTRY

Report n° 850, Côte-d'Or

INDUSTRIAL PROPERTY DEPARTMENT

N° 1.526.074

International classification C 07 d

Methoxy-phenyl-amino-2-thiazoles, their amides and their methods of preparation

SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES S O R I, based in France (Côte-d'Or).

Applied for on 22 March 1967 at 09.55 in Dijon.

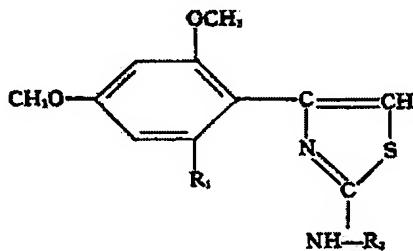
Granted by decree of 16 April 1968.

(Official Industrial Property Gazette n° 21, 24 May 1968).

(*Patent, the granting of which was postponed on enforcement of Article 11, § 7, of the law of 5 July 1844 amended by the law of 7 April 1902*).

The present invention relates to new chemical compounds characterised by the combination of a methoxy-phenol radical and an amino-thiazole radical. The invention relates more particularly to dimethoxy-2'-4'-phenyl-4-amino-2-thiazoles, trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl-4-amino-2-thiazoles and various corresponding amides.

The methoxy-phenyl-amino-thiazoles according to the invention meet the general formula:

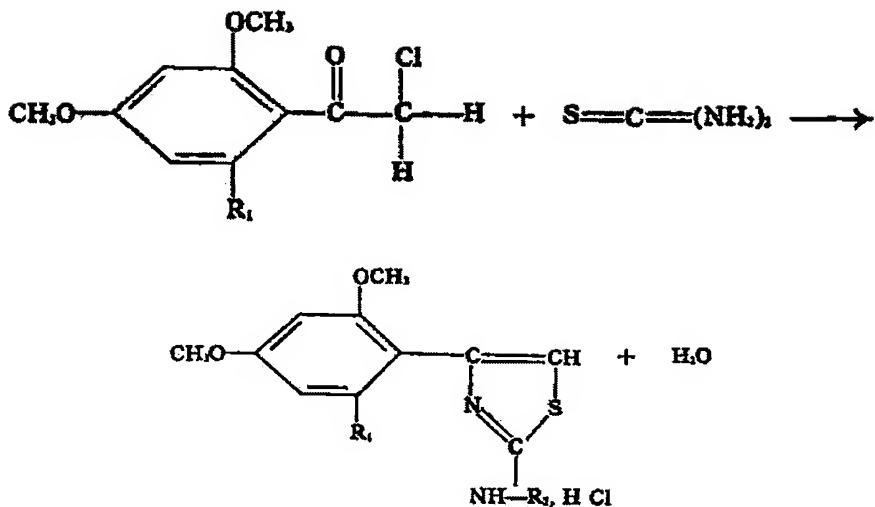


R₁ being a hydrogen or a methoxy group, R₂ being a hydrogen or a R - C = O- group deriving, by way of example, from an aliphatic, acetic, propionic, or aromatic, benzoic, trimethoxy-benzoic, cinnamic, parachloro-phenoxy-acetic acid etc.

The preparation of such compounds, according to the invention, is based on a more general and in itself known preparation process consisting of forming a thiazole radical by reaction of a molecule of thio-urea on a chloro-aceto radical. A hydrochloride and a molecule of water are thus obtained.

With regard to one of the compounds according to the invention, a molecule of a methoxy-chloro-acetophenone is reacted on a molecule of thio-urea, in solution preferably in an alcohol solvent such as ethanol, which gives a molecule of methoxy-phenyl-amino-thiazole in hydrochloride form and a molecule of water.

The reaction is as follows:



Generally, the method of preparation is as follows:

Thio-urea dissolved in approximately 150 ml of ethanol for example is introduced into a three-necked flask. It is heated to 70 – 80 degrees; all the thio-urea is soluble.

Methoxy-chloro-acetophenone dissolved in 500 ml of ethanol is added gradually using a dropping funnel and reflux boiling is carried out for 5 hours. Crystallisation is carried out for a rest period of 24 hours in the refrigerator. The white crystalline mass obtained is amino-thiazole in hydrochloride form. This mass is purified by dissolving in absolute ethanol and reprecipitation by anhydrous ether.

The hydrochlorides are in a white crystalline form; they are soluble in water and in ethanol but insoluble in ether.

The corresponding bases can be obtained by dissolving the hydrochloride in distilled water and precipitating by addition of sodium carbonate to saturation up to pH 8. The separated product is purified by redissolving in alcohol and reprecipitation by water.

These bases are in a form of white crystals soluble in alcohol and in ether but insoluble in water.

Examples of the preparation of these compounds according to the invention will now be described in detail, that is in A the preparation of dimethoxy and trimethoxy, and then in B the preparation of some corresponding amides.

A. *(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole*.

7.612 g (0.10 mole) of thio-urea are introduced into a three-necked flask in approximately 150 ml of ethanol. It is heated to 70 – 80 degrees. When all the thio-urea has dissolved, 21.5 g (0.10 mole) of ω -chloro-dimethoxy-2,4-acetophenone in approximately 500 ml of ethanol are added gradually. Reflux boiling, then crystallisation enable 24.40 g of dimethoxy-2'-4'-phenyl-4-amino-2-thiazole, i.e. a yield equivalent to 89.3% theory, to be obtained after purification.

Analysis: C₁₁H₁₃CIN₂O₂S: 272.8.

Calculated (%):

C: 48.44; H: 4.77; N: 10.27.

Found (%):

C: 48.37; H: 4.80; N: 10.20.

Its melting point, measured on the Maquenne block, is 204 degrees C. The base obtained from the hydrochloride according to the process described above has the empirical formula:

$C_{11}H_{12}O_2N_2S$: 236.30.

Calculated (%):

C: 55.93; H: 5.08; N: 11.86.

Found (%):

C: 55.56; H: 5.07; N: 11.70.

The melting point for this base is measured on the Maquenne block at 102 degrees C.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-amino-2-thiazole.

7.612 g (0.10 mole) of thio-urea are introduced into a three-necked flask in approximately 150 ml of ethanol. It is heated to 70 – 80 degrees. When all the thio-urea has dissolved, 24.4 g (0.10 mole) ω -chloro-trimethoxy-2,4,6-acetophenone in approximately 500 ml of ethanol are added gradually.

Reflux boiling, then crystallisation enable 28.85 g of trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl-4-amino-2-thiazole hydrochloride, i.e. a yield equivalent to 93.5% theory, to be obtained after purification.

Analysis: $C_{12}H_{15}ClN_2O_3S$: 302.8.

Calculated (%):

C: 47.5; H: 4.95; N: 9.25.

Found (%):

C: 46.37; H: 4.89; N: 9.1.

Its melting point, measured on the Maquenne block, is 240 degrees C.

The base obtained from the hydrochloride according to the process described above has the empirical formula:

$C_{12}H_{14}N_2O_3S$: 266.30.

Calculated (%):

C: 54.13; H: 5.26; N: 10.2.

Found (%):

C: 54.02; H: 5.43; N: 9.65.

The melting point of this base is measured on the Maquenne block at 218 degrees C.

B. Regarding the preparation of the corresponding amides, two general processes can be used according to the nature of the amide sought:

1 *Aliphatic acid amides:*

Amidification by boiling to vapour for two hours of the acid anhydride and methoxy-phenyl-amino-thiazole in base form. Crystallisation, more or less complete, is obtained by resting for 24 hours in the refrigerator.

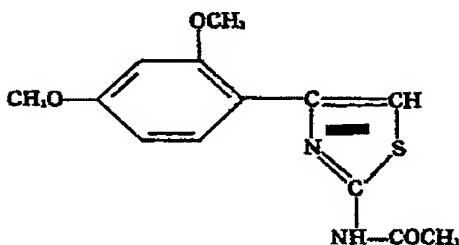
2 *Amides of aromatic acids:*

Amidification by condensation in a water bath at 60 degrees C for 2 hours of a solution in pyridine of methoxy-phenyl-amino-thiazole and the chloride corresponding to the selected acid. This solution, cooled to room temperature, is treated by an excess of water. The amide precipitates in the form of white crystals.

If during precipitation by water the amide obtained is resinous, it is necessary to decant and replace the water by a 10% solution of hydrochloric acid in order to separate the amide in its crystalline form.

As non-limiting examples according to these general processes can be cited:

(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-acetamido-2-thiazole.



Empirical formula: C₁₃H₁₄N₂O₃S.

Molecular weight: 278.355.

Preparation - 23.6 g (0.1 mole) of (dimethoxy-2'-4'-phenyl-4-amino-2-thiazole base and 47.5 g (0.4 mole) of acetic anhydride are treated as described in the preparation method for amides of aliphatic acids.

After purification by dissolving in acetone and reprecipitation by water, 12.70 g of the amide, i.e. 45.5 % theory, are obtained.

This compound occurs in the form of white crystals, the melting point of which, measured on the Maquenne block, is 260 degrees C. It is soluble in acetone but insoluble in ethyl acetate, alcohol, ether and water.

Analysis:

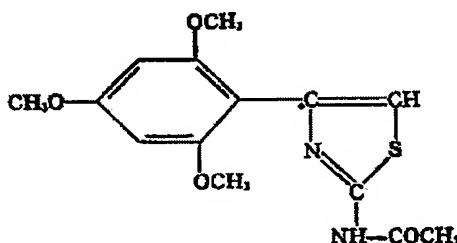
Calculated (%):

C: 56.20, H: 5.04; N: 10.06.

Found (%):

C: 56.20; H: 4.94; N: 10.06.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-acetamido-2-thiazole.



Empirical formula: C₁₄H₁₅N₂O₄S.

Molecular weight: 307.372.

Preparation - 26.62 g (0.1 mole) (trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-amino-thiazole base and 47.5 g (0.4 mole) of acetic anhydride are treated as previously.

Purification is carried out by dissolving the crystalline mass in ethyl acetate and reprecipitation in petroleum ether. 14.50 g of amide, i.e. a yield equivalent to 47.2 % theory, are obtained.

This amide occurs in a white crystalline form, the melting point of which is 198 degrees C on the Maquenne block. It is soluble in alcohol and ethyl acetate but insoluble in water and petroleum ether.

Analysis:

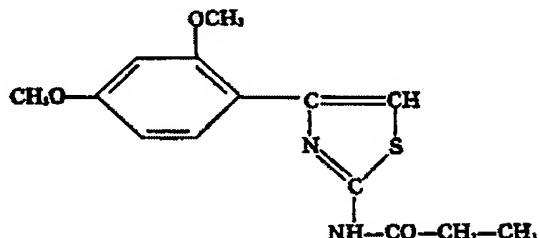
Calculated (%):

C: 54.4; H: 5.52; N: 9.11.

Found (%):

C: 54.63; H: 5.39; N: 9.18.

(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-propionamido-2-thiazole.



Empirical formula: C₁₄H₁₆N₂O₃S.

Molecular weight: 292.38.

Preparation - 23.6 g (0.1 mole) of (dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole base and 44 g (0.4 mole) propionic anhydride are treated as previously.

Since precipitation by cooling is not complete due to the solubility of the amide in propionic anhydride, it is necessary to treat the filtrate with approximately 500 ml of water to precipitate this part remaining in solution.

For purification, the precipitate is dissolved in ethyl acetate and reprecipitated by petroleum ether. 13.3 g of amide, i.e. 45.7% of the theoretical yield, are obtained.

This amide occurs in the form of white crystals, the melting point of which is 177 degrees C on the Maquenne block. It is soluble in ethyl acetate and alcohol, and insoluble in petroleum ether and water.

Analysis:

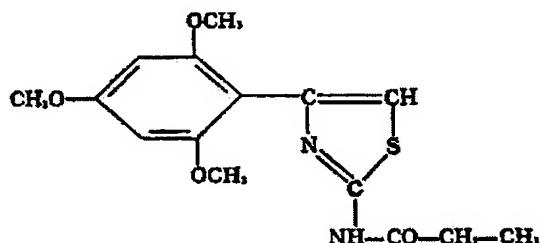
Calculated (%):

C: 57.4; H: 5.50; N: 9.61.

Found (%):

C: 57.22; H: 5.63; N: 9.66.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-propionamido-2-thiazole.



Empirical formula: C₁₅H₁₈N₂O₄S.

Molecular weight: 322.40.

This compound is obtained according to the same method of preparation from (trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-amino-2-thiazole and propionic anhydride.

It has the same characteristics as the previous compound with the exception of the melting point which is 105 degrees C.

Analysis:

Calculated (%):

C: 55.90; H: 5.59; N: 8.71.

Found (%):

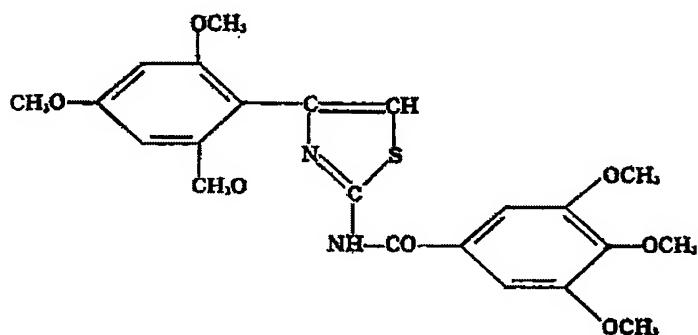
C: 54.92; H: 5.77; N: 8.48.

(*Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-(trimethoxy-3'-4'-5'-benzamido)-2-thiazole.*
(See formula below)

Empirical formula: C₂₂H₂₄N₂O₇S.

Molecular weight: 460.52.

Preparation 26.62 g (0.1 mole) of (*trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-amino-2-thiazole* are dissolved in 200 ml approximately of anhydrous pyridine by shaking for a few moments.



Reheating of the reaction medium by progressive addition of 23.07 g (0.1 mole) of 3,4,5 trimethoxy-benzoyl chloride is moderated by cooling the flask. The solution turns a dark red colour. It is treated as specified above in the general method for the synthesis of amides of aromatic acids.

The purification operation comprises successive washes with:

100 ml of 10% sulphuric acid, then: 100 ml of 10% sodium carbonate, and finally with distilled water.

These washes are followed by dissolving in ethyl acetate, then reprecipitation by petroleum ether. 19.50 g of amide, i.e. 42.4% of the theoretic yield, are thus obtained.

This amide occurs in the form of white crystals, the melting point of which, measured on the Maquenne block, is 206 degrees C. These crystals are soluble in alcohol and ethyl acetate, but insoluble in water and petroleum ether.

Analysis:

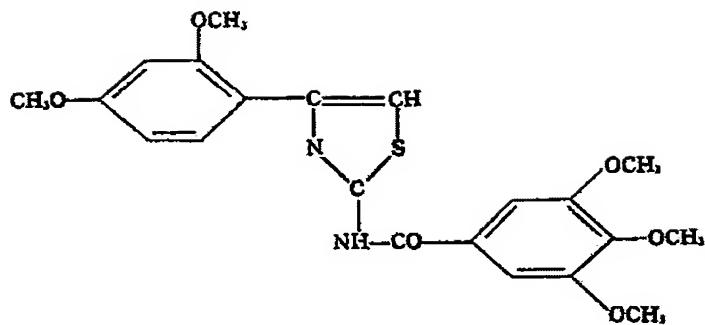
Calculated (%):

C: 57.38; H: 5.25; N: 6.08.

Found (%):

C: 56.19; H: 5.17; N: 6.82.

(*Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-(trimethoxy-3"-4"-5"-benzamido)-2-thiazole.*



Empirical formula: $C_{21}H_{22}N_2O_6S$.

Molecular weight: 430.52.

This compound is obtained according to the same method of preparation as the previous derivative from (dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole and 3,4,5-trimethoxy-benzoyl chloride.

Purification differs in the fact that it is dissolved in alcohol to reprecipitate by petroleum ether.

This amide is isolated in yellow-beige crystals; it has the same properties as its 2'-4'-6' trimethoxylate homolog with the exception of the melting point which is 198 degrees C.

Analysis:

Calculated (%):

C: 58.58; H: 5.15; N: 6.50.

Found (%):

C: 57.50; H: 5.13; N: 5.88.

(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-cinnamido-2-thiazole.

(See formula below)

Empirical formula: $C_{20}H_{18}O_3N_2S$.

Molecular weight: 366.30.

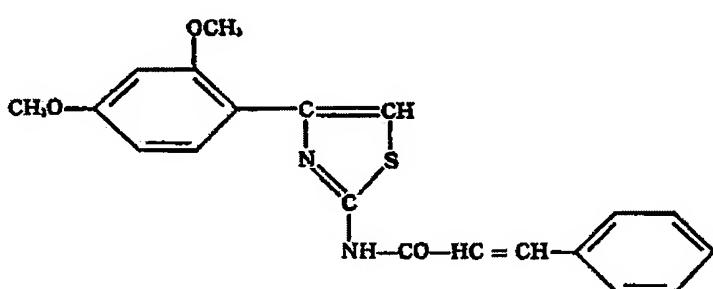
This amide is prepared according to the general method of preparation for amides of aromatic acids from (dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole and cinnamoyl chloride.

Its purification is carried out by dissolving in ethyl acetate and reprecipitation in petroleum ether. Its melting point is 219 degrees C measured on the Maquenne block.

It meets the general characteristics of the compounds defined previously.

Analysis:

Calculated (%):

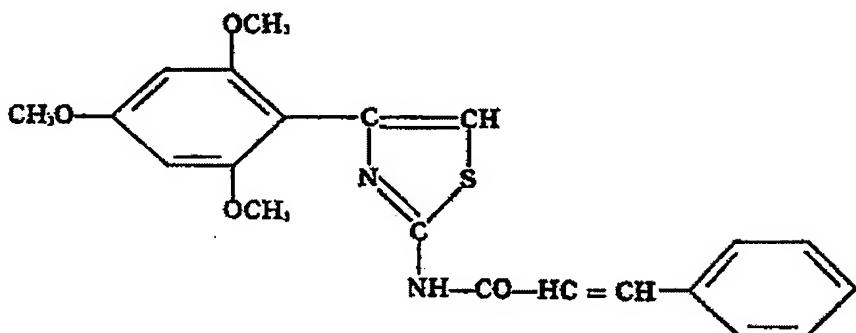


C: 65.6; H: 4.91; N: 7.70.

Found (%):

C: 65.13; H: 5.05; N: 7.68.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-cinnamido-2-thiazole.



Empirical formula: $C_{21}H_{20}O_4N_2S$.

Molecular weight: 396.30.

Prepared according to the same protocol as its dimethoxylate homolog described above, this amide differs from the previous one by a melting point which is 214 degrees C.

Analysis:

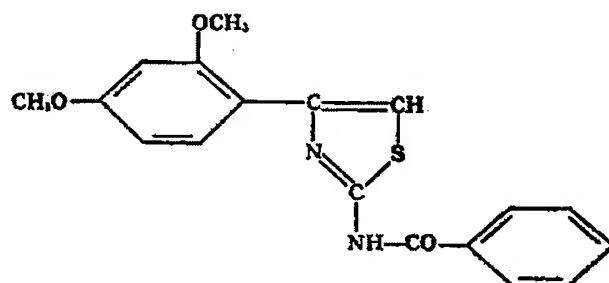
Calculated (%):

C: 63.4; H: 5.32; N: 7.09.

Found (%):

C: 62.07; H: 5.07; N: 7.10.

(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-benzamido-2-thiazole.



Empirical formula: $C_{18}H_{16}O_3N_2S$.

Molecular weight: 340.30.

This amide is prepared according to the general method of preparation common to the preceding derivatives, from (dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole and benzoyl chloride.

Its melting point, measured on the Maquenne block, is 180 degrees C.

Analysis:

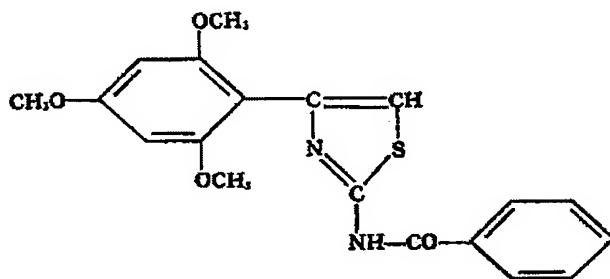
Calculated (%):

N: 8.23.

Found (%):

N: 8.27.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-benzamido-2-thiazole.



Empirical formula: $C_{19}H_{18}O_4N_2S$.

Molecular weight: 370.30.

This amide is prepared under the same conditions as its above-mentioned homolog, with the difference that its purification is obtained by dissolving in alcohol and reprecipitation with water.

Its melting point, measured on the Maquenne block, is 198 degrees C.

Analysis:

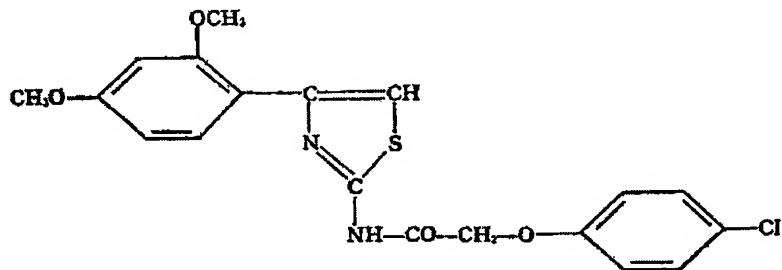
Calculated (%):

N: 7.56; C: 61.60; H: 4.86.

Found (%):

N: 7.64; C: 61.40; H: 4.91.

(Dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-(para-chlorophenoxyacetamido)-2-thiazole.



Empirical formula: $C_{19}H_{17}ClO_4N_2S$.

Molecular weight: 450.80.

This amide is prepared from dimethoxy-2'-4'-phenyl)-4-amino-2-thiazole and para-chloro-phenoxy-acetyl chloride according to the general method described in regard to the amides of aromatic acids.

Its purification is obtained by dissolving in ethyl acetate and reprecipitation in petroleum ether.

Its characteristics are common to all the derivatives described above.

Its melting point, measured on the Maquenne block, is 165 degrees C.

Analysis:

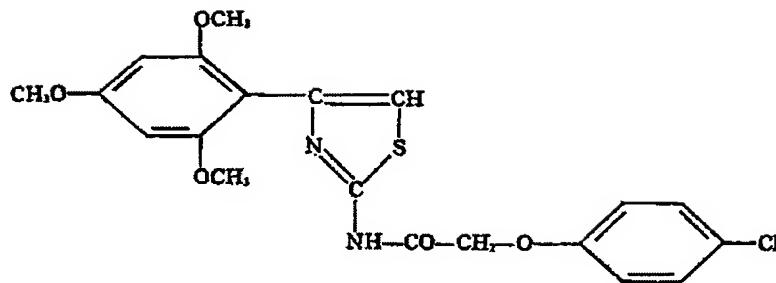
Calculated (%):

C: 56.20; H: 4.19.

Found (%):

C: 56.20; H: 4.13.

(Trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl)-4-para-chlorophenoxyacetamido-2-thiazole



Empirical formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{N}_2\text{S}$.

Molecular weight: 435.80.

Prepared according to the same protocol as its dimethoxylate homolog described above, this amide differs from the previous one by a melting point which is 117 degrees C.

Analysis:

Calculated (%):

C: 55.30; H: 4.38.

Found (%):

C: 56.82; H: 4.32.

The infrared spectra determined on the di- and tri-methoxy-phenyl-amino-thiazoles and some of the corresponding amides have common points which enable them to be characterised.

In particular vibration brands [sic] common to all the compounds can be recognised:

At around 3030 cm^{-1} and 2420 cm^{-1} (aromatic cycles);

Between 1250 and 1260 cm^{-1} (methoxy groups);

Between 835 and 840 cm^{-1} (di 2',4' substitution or tri 2',4',6' substitution);

Between 1530 and 1520 cm^{-1} (thiazole cycle).

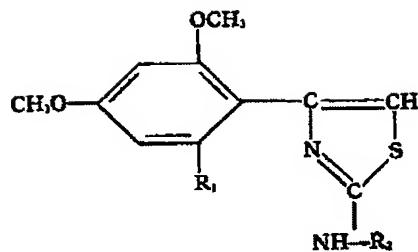
The amino compounds also have bands: between 1610 and 1620 (amine group).

The amides have bands: between 1600 and 1650 cm^{-1} (secondary amide group).

SUMMARY

The invention relates to new chemical compounds resulting from the combination of a methoxy-phenyl radical and an amino-thiazole radical, and more particularly from dimethoxy-2'-4'-phenyl-4-amino-2-thiazoles, trimethoxy-2'-4'-6'-phenyl-4-amino-2-thiazoles and different corresponding amides.

The methoxy-phenyl-amino-thiazoles according to the invention correspond to the general formula:



R_1 being a hydrogen or a methoxy group,
 R_2 being a hydrogen or a $R-C=O-$ group deriving, by way of example, from an aliphatic, acetic, propionic, or aromatic, benzoic, trimethoxybenzoic, cinnamic, parachlorophenoxyacetic acid.

The preparation of such compounds, according to the invention, is based on a more general and in itself known preparation process consisting of forming a thiazole radical by reaction of a molecule of thio-urea on a chloro-aceto radical. A hydrochloride and a molecule of water are thus obtained.

With regard to one of the compounds according to the invention, a molecule of a methoxy-chloro-acetophenone is reacted on a molecule of thio-urea, in solution preferably in an alcohol solvent such as ethanol, which gives a molecule of methoxy-phenyl-amino-thiazole in hydrochloride form and a molecule of water.

Generally, the method of preparation is as follows:

Thio-urea dissolved in approximately 150 ml of ethanol for example is introduced into a three-necked flask. It is heated to 70 – 80 degrees; all the thio-urea is soluble.

The methoxy-chloro-acetophenone dissolved in 500 ml of ethanol is added gradually using a dropping funnel and reflux boiling is carried out for 5 hours. Crystallisation is carried out for a rest period of 24 hours in the refrigerator.

The white crystalline mass obtained is amino-thiazole in hydrochloride form. This mass is purified by dissolving in absolute ethanol and reprecipitation by anhydrous ether.

The hydrochlorides are in a white crystalline form; they are soluble in water and in ethanol, but insoluble in ether.

The corresponding bases can be obtained by dissolving the hydrochloride in distilled water and precipitating by addition of sodium carbonate to saturation up to pH 8. The separated product is purified by redissolving in alcohol and reprecipitation by water.

These bases are in a form of white crystals soluble in alcohol and in ether but insoluble in water.

Amidification is obtained depending on the circumstances by boiling methoxy-phenyl-amino-thiazole in base form in the presence of an aliphatic acid anhydride or by condensation in pyridine at a temperature of around 60 degrees of methoxy-phenyl-amino-thiazole and an aromatic acid chloride.

SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES

SORI

By proxy:

Michel LALOE

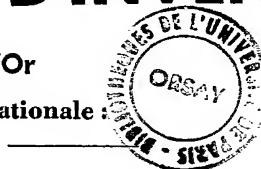
BREVET D'INVENTION

P.V. n° 850, Côte-d'Or

N° 1.526.074

Classification internationale :

C 07 d



Méthoxy-phénol-amino-2-thiazoles, leurs amides et leurs procédés de préparation.

SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES S O R I résidant en France (Côte-d'Or).

Demandé le 22 mars 1967, à 9^h 55^m, à Dijon.

Délivré par arrêté du 16 avril 1968.

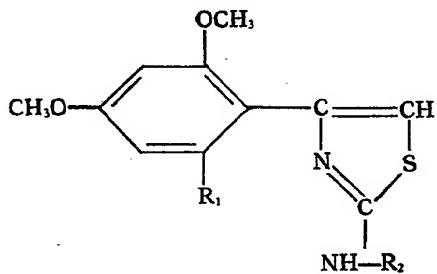
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 21 du 24 mai 1968.)

(Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.)

La présente invention est relative à des corps chimiques nouveaux caractérisés par la combinaison d'un radical méthoxy-phénol et d'un radical amino-thiazole.

L'invention concerne plus particulièrement des diméthoxy-2'-4'-phénol-4-amino-2-thiazoles, des triméthoxy-2'-4'-6'-phénol-4-amino-2-thiazoles, et différentes amides correspondants.

Les méthoxy-phénol-amino-thiazoles conformes à l'invention répondent à la formule générale :

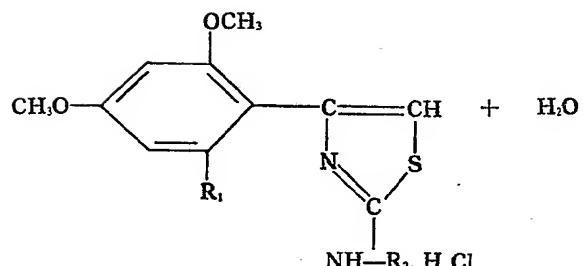
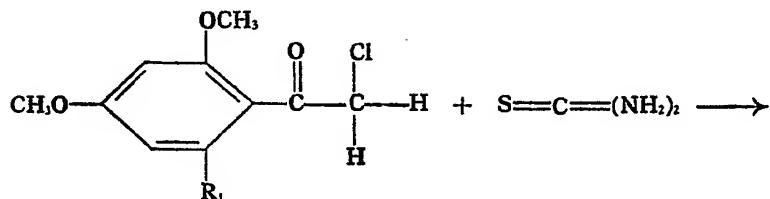


R₁ étant un hydrogène ou un groupement méthoxy, R₂ étant un hydrogène ou un groupement R—C=O— dérivant, à titre d'exemple, d'un acide aliphatique, acétique, propionique..., ou aromatique, benzoylique, triméthoxy-benzoylique, cinnamique, parachlorophenoxy-acétique...

La préparation de tels corps, conformément à l'invention, procède d'un procédé de préparation plus général et connu en soi, consistant à constituer un radical thiazole par réaction d'une molécule de thio-urée sur un radical chloro-acéto. On obtient ainsi un chlorhydrate et une molécule d'eau.

Concernant un des corps conformes à l'invention, on fait réagir une molécule d'un méthoxy-chloro-acétophénone sur une molécule de thio-urée, en solution de préférence dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol, ce qui donne une molécule de méthoxy-phénol-amino-thiazole sous forme de chlorhydrate et une molécule d'eau.

La réaction est la suivante :



Dans un ballon à trois tubulures, on introduit la thio-urée mise en solution dans environ 150 ml d'éthanol, par exemple. On porte à 70-80 degrés ; toute la thio-urée est soluble.

On ajoute peu à peu, par une ampoule à brome, la méthoxy-chloro-acétophénone dissoute dans 500 ml d'éthanol, et on opère une ébullition à reflux durant 5 heures.

La cristallisation s'opère lors d'un repos de 24 heures au réfrigérateur.

La masse cristalline blanche obtenue est l'amino-thiazole sous forme de chlorhydrate. Cette masse

D'une façon générale, le mode opératoire est le suivant :

est purifiée par dissolution dans l'éthanol absolu et reprécipitation par l'éther anhydre.

Les chlorhydrates sont sous une forme cristalline blanche; ils sont solubles dans l'eau et dans l'éthanol, insolubles dans l'éther.

Les bases correspondantes peuvent être obtenues par dissolution du chlorhydrate dans l'eau distillée et précipitation par addition de carbonate de sodium à saturation jusqu'à pH 8. Le produit séparé est purifié par redissolution dans l'alcool et reprécipitation par l'eau.

Ces bases sont sous une forme de cristaux blancs, solubles dans l'alcool et dans l'éther, insolubles dans l'eau.

On va maintenant décrire en détail des exemples de préparation de ces corps conformément à l'invention, à savoir sous A la préparation du diméthoxy et du triméthoxy, et ensuite sous B la préparation de certains amides correspondants.

A. *(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole.*

7,612 g (0,10 mole) de thio-urée sont introduits dans le flacon à trois tubulures dans environ 150 ml d'éthanol. On porte à 70-80 degrés. Lorsque toute la thio-urée est passée en solution, on ajoute peu à peu 21,5 g (0,10 mole) de ω -chloro-diméthoxy-2,4-acétophénone dans environ 500 ml d'éthanol.

L'ébullition à reflux, puis la cristallisation, permettent d'obtenir, après purification, 24,40 g de chlorhydrate de diméthoxy-2'-4'-phényl-4-amino-2-thiazole, soit un rendement équivalent à 89,3 % de la théorie.

Analyse : $C_{11}H_{13}ClN_2O_2S$: 272,8.

Calculé (%) :

C : 48,44 ; H : 4,77 ; N : 10,27.

Trouvé (%) :

C : 48,37 ; H : 4,80 ; N : 10,20.

Son point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 204 degrés C.

La base obtenue à partir du chlorhydrate, suivant le procédé décrit ci-dessus, possède la formule brute :

$C_{11}H_{12}O_2N_2S$: 236,30.

Calculé (%) :

C : 55,93 ; H : 5,08 ; N : 11,86.

Trouvé (%) :

C : 55,56 ; H : 5,07 ; N : 11,70.

Le point de fusion de cette base est mesuré au bloc de Maquenne à 102 degrés C.

(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-amino-2-thiazole.

7,612 g (0,10 mole) de thio-urée sont introduits dans le flacon à trois tubulures dans environ 150 ml d'éthanol. On porte à 70-80 degrés. Lorsque toute la thio-urée est passée en solution, on ajoute peu à peu 24,4 g (0,10 mole) de ω -chloro-triméthoxy-2,4,6-acétophénone dans environ 500 ml d'éthanol.

L'ébullition à reflux, puis la cristallisation, permettent d'obtenir, après purification, 28,85 g de chlorhydrate de triméthoxy-2'-4'-6'-phényl-4-amino-2-thiazole, soit un rendement équivalent à 93,5 % de la théorie.

Analyse : $C_{11}H_{15}ClN_2O_3S$: 302,8.

Calculé (%) :

C : 47,5 ; H : 4,95 ; N : 9,25.

Trouvé (%) :

C : 46,37 ; H : 4,89 ; N : 9,1.

Son point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 240 degrés C.

La base obtenue à partir du chlorhydrate, suivant le procédé décrit ci-dessus, possède la formule brute :

$C_{11}H_{14}N_2O_3S$: 266,30.

Calculé (%) :

C : 54,13 ; H : 5,26 ; N : 10,2.

Trouvé (%) :

C : 54,02 ; H : 5,43 ; N : 9,65.

Le point de fusion de cette base est mesuré au bloc de Maquenne à 218 degrés C.

B. Concernant la préparation des amides correspondants, deux procédés généraux peuvent être utilisés suivant la nature de l'amide recherché :

1^o *Amides d'acides aliphatiques :*

Amidification par ébullition à vapeur pendant deux heures de l'anhydre d'acide et du méthoxy-phényl-amino-thiazole sous forme de basse. La cristallisation, plus ou moins complète, est obtenue par repos de 24 heures au réfrigérateur.

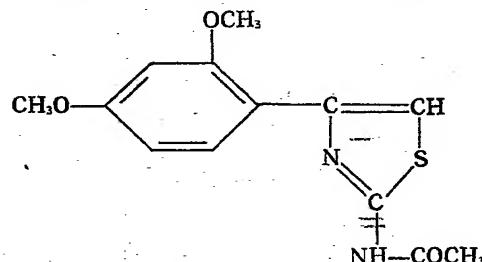
2^o *Amides d'acides aromatiques :*

Amidification, par condensation au bain-marie à 60 degrés C pendant 2 heures, d'une solution dans la pyridine du méthoxy-phényl-amino-thiazole et du chlorure correspondant à l'acide choisi. Cette solution, refroidie à température ordinaire, est traitée par un excès d'eau. L'amide précipite sous forme de cristaux blancs.

Si, lors de la précipitation par l'eau, l'amide obtenue est résineux, il est nécessaire de décanter et de remplacer l'eau par une solution d'acide chlorhydrique à 10 % afin de séparer l'amide sous sa forme cristalline.

A titre d'exemples non limitatifs conformes à ces procédés généraux, on peut citer :

(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-acétamido-2-thiazole.



Formule brute : $C_{13}H_{14}N_2O_3S$.

Poids moléculaire : 278,355.

Préparation. — 23,6 g (0,1 mole) de (diméthoxy-2'-4'-phényl-4-amino-2-thiazole base et 47,5 g (0,4 mole) d'anhydride acétique sont traités comme il est

décrit dans la méthode de préparation des amides d'acides aliphatiques.

Après purification par dissolution dans l'acétone et reprécipitation par l'eau, on obtient 12,70 g de l'amide, soit 45,4 % de la théorie.

Ce corps se présente sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 260 degrés C. Il est soluble dans l'acétone, insoluble dans l'acétate d'éthyle, l'alcool, l'éther et l'eau.

Analyse :

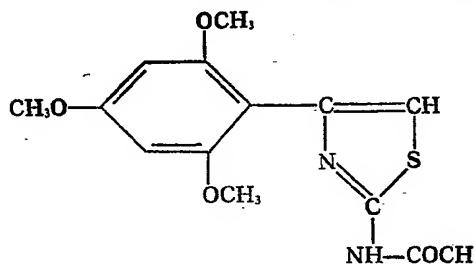
Calculé (%):

C : 56,20 ; H : 5,04 ; N : 10,06.

Trouvé (%):

C : 56,20 ; H : 4,94 ; N : 10,06.

(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-acétamido-2-thiazole.



Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₄S.

Poids moléculaire : 307,372.

Préparation. — 26,62 g (0,1 mole) (triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-amino-thiazole base et 47,5 g (0,4 mole) d'anhydride acétique sont traités comme précédemment.

La purification s'opère par dissolution de la masse cristalline dans l'acétate d'éthyle et reprécipitation dans l'éther de pétrole. On obtient 14,50 g d'amide, soit un rendement équivalent à 47,2 % de la théorie.

Cet amide se présente sous une forme cristalline blanche, dont le point de fusion est à 198 degrés C au bloc de Maquenne. Il est soluble dans l'alcool et l'acétate d'éthyle, insoluble dans l'eau, l'éther de pétrole.

Analyse :

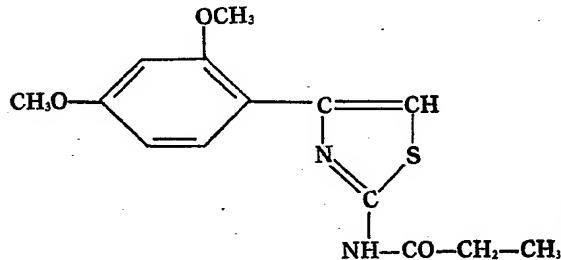
Calculé (%):

C : 54,4 ; H : 5,52 ; N : 9,11.

Trouvé (%):

C : 54,63 ; H : 5,39 ; N : 9,18.

(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-propionamido-2-thiazole.



Formule brute : C₁₄H₁₆N₂O₄S.

Poids moléculaire : 292,38.

Préparation. — 23,6 g (0,1 mole) de (diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole base et 44 g (0,4 mole) d'anhydride propionique sont traités comme précédemment.

La précipitation par refroidissement n'étant pas totale en raison de la solubilité de l'amide dans l'anhydride propionique, il est nécessaire traiter le filtrat par environ 500 ml d'eau pour précipiter cette partie restée en solution.

Pour purification, le précipité est dissous dans l'acétate d'éthyle et reprécipité par l'éther de pétrole. On obtient 13,3 g d'amide, soit 45,7 % du rendement théorique.

Cet amide se présente sous la forme de cristaux blancs, dont le point de fusion est à 177 degrés C au bloc de Maquenne. Il est soluble dans l'acétate d'éthyle, l'alcool, et insoluble dans l'éther de pétrole et l'eau.

Analyse :

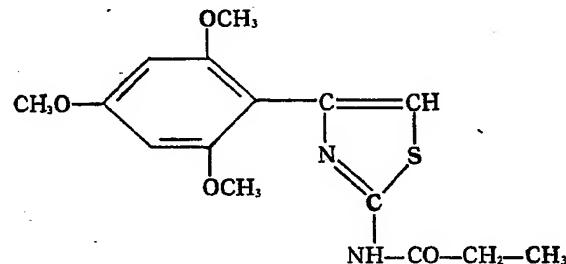
Calculé (%):

C : 57,4 ; H : 5,50 ; N : 9,61.

Trouvé (%):

C : 57,22 ; H : 5,63 ; N : 9,66.

(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-propionamido-2-thiazole.



Formule brute : C₁₅H₁₈N₂O₄S.

Poids moléculaire : 322,40.

Ce corps est obtenu suivant le même mode opératoire, à partir du (triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-amino-2-thiazole et de l'anhydride propionique.

Il présente les mêmes caractères que le corps précédent, à l'exception du point de fusion, qui est de 105 degrés C.

Analyse :

Calculé (%):

C : 55,90 ; H : 5,59 ; N : 8,71.

Trouvé (%):

C : 54,92 ; H : 5,77 ; N : 8,48.

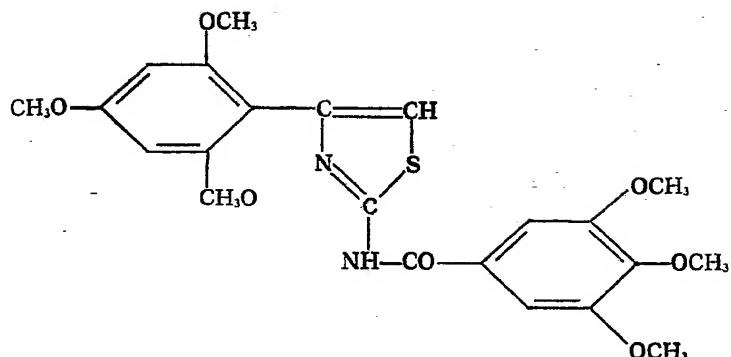
(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-(triméthoxy-3'-4'-5'-benzamido)-2-thiazole.

(Voir 1^e formule page suivante)

Formule brute : C₂₂H₂₄N₂O₆S.

Poids moléculaire : 460,52.

Préparation. — 26,62 g (0,1 mole) de (triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-amino-2-thiazole sont mis en solution dans 200 ml environ de pyridine anhydre par agitation pendant quelques instants.



Le réchauffement du milieu réactionnel, par addition progressive de 23,07 g (0,1 mole) de chlorure de 3,4,5 triméthoxy benzoyle, est tempéré par refroidissement du ballon. La solution prend une teinte rouge sombre. Elle est traitée comme il a été défini ci-dessus dans la méthode générale de synthèse des amides d'acides aromatiques.

L'opération de purification comprend des lavages successifs avec :

100 ml d'acide sulfurique à 10 %, puis : 100 ml de carbonate de sodium à 10 %, enfin avec de l'eau distillée.

Ces lavages sont suivis d'une dissolution dans l'acétate d'éthyle, puis d'une reprécipitation par

l'éther de pétrole. On obtient ainsi 19,50 g d'amide, soit 42,4 % du rendement théorique.

Cet amide se présente sous la forme de cristaux blancs, dont le point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 206 degrés C. Ces cristaux sont solubles dans l'alcool et l'acétate d'éthyle, insolubles dans l'eau et l'éther de pétrole.

Analyse :

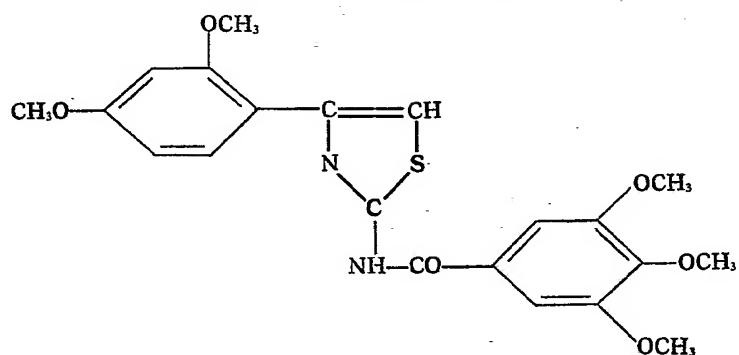
Calculé (%):

C : 57,38 ; H : 5,25 ; N : 6,08.

Trouvé (%):

C : 56,19 ; H : 5,17 ; N : 6,82.

(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-(triméthoxy-3'-4'-5'-benzamido)-2-thiazole.



Formule brute : C₂₁H₂₂N₂O₄S.

Poids moléculaire : 430,52.

Ce corps est obtenu suivant le même mode opératoire que le dérivé précédent, à partir du (diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole et du chlorure de 3,4,5-triméthoxy-benzoyle.

La purification diffère par le fait que l'on dissout dans l'alcool pour reprécipiter par l'éther de pétrole.

Cet amide est isolé en cristaux jaune-beige; il présente les mêmes propriétés que son homologue tri-méthoxylé en 2'-4'-6', à l'exception du point de fusion, qui est à 198 degrés C.

Analyse :

Calculé (%):

C : 58,58 ; H : 5,15 ; N : 6,50.

Trouvé (%):

C : 57,50 ; H : 5,13 ; N : 5,88.

(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-cinnamido-2-thiazole.

(Voir 1^e formule page suivante)

Formule brute : C₂₀H₁₈O₃N₂S.

Poids moléculaire : 366,30.

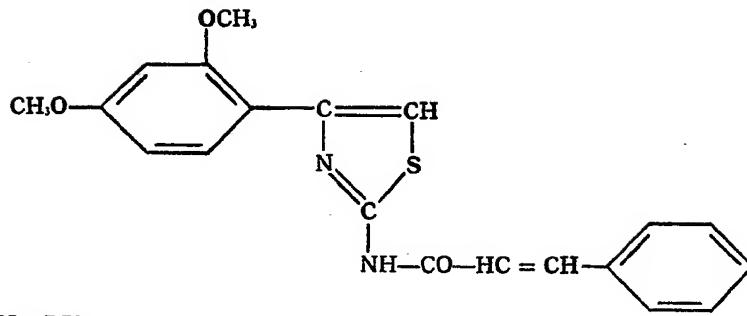
Cet amide est préparé suivant le mode opératoire général des amides d'acides aromatiques, à partir du (diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole et du chlorure de cinnamoyle.

Sa purification est réalisée par dissolution dans l'acétate d'éthyle et reprécipitation dans l'éther de pétrole. Son point de fusion est à 219 degrés C, mesuré au bloc de Maquenne.

Il répond aux caractères généraux des corps définis précédemment.

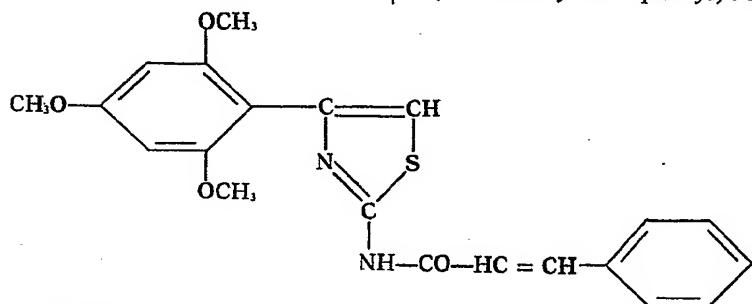
Analyse :

Calculé (%):



C : 65,6 ; H : 4,91 ; N : 7,70.
Trouvé (%):

C : 65,13 ; H : 5,05 ; N : 7,68.
(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-cinnamido-2-thiazole.



Formule brute : C₁₈H₁₈O₄N₂S.

Poids moléculaire : 396,30.

Préparé suivant le même protocole que son homologue diméthoxylé décrit ci-avant, cet amide se distingue du précédent par un point de fusion qui est 214 degrés C.

Analyse :

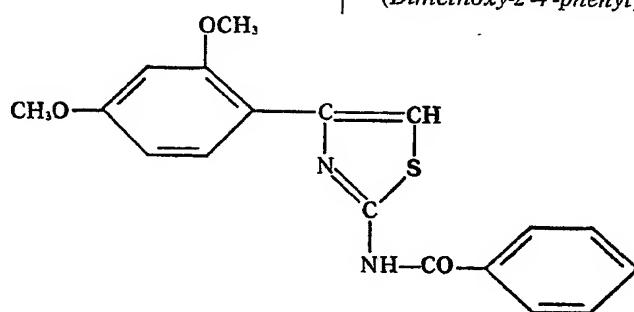
Calculé (%):

C : 63,4 ; H : 5,32 ; N : 7,09.

Trouvé (%):

C : 62,07 ; H : 5,07 ; N : 7,10.

(Diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-benzamido-2-thiazole.



Formule brute : C₁₈H₁₈O₄N₂S.

Poids moléculaire : 340,30.

Cet amide est préparé suivant le mode opératoire général commun aux dérivés précédents, à partir du (diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole et du chlorure de benzoyle.

Son point de fusion, mesuré au bloc de Maquen-

ne, est à 180 degrés C.

Analyse :

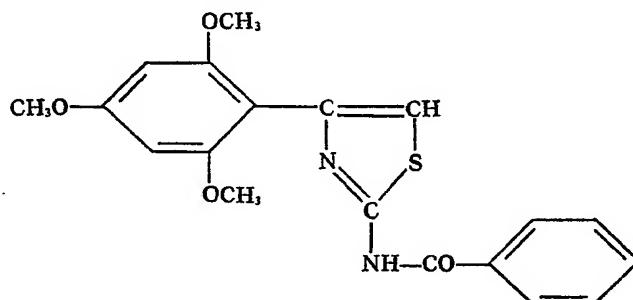
Calculé (%):

N : 8,23.

Trouvé (%):

N : 8,27.

(Triméthoxy-2'-4'-6'-phényl)-4-benzamido-2-thiazole.



Formule brute : $C_{19}H_{18}O_4N_2S$.

Poids moléculaire : 370,30.

Cet amide se prépare dans les mêmes conditions que son homologue précité ; à la différence de celui-ci, sa purification s'obtient par dissolution dans l'alcool et reprécipitation par l'eau.

Son point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 198 degrés C.

Analyse :

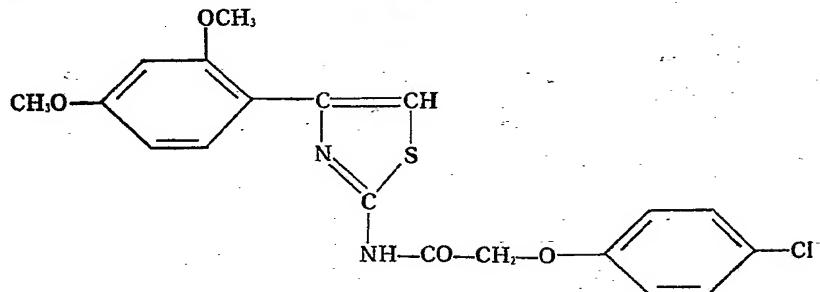
Calculé (%) :

N : 7,56 ; C : 61,60 ; H : 4,86.

Trouvé (%) :

N : 7,64 ; C : 61,40 ; H : 4,91.

(Diméthoxy-2'4'-phényl)-4-(para-chloro-phénoxy-acétamido)-2-thiazole.

Formule brute : $C_{19}H_{17}ClO_5N_2S$.

Poids moléculaire : 405,80.

Cet amide est préparé à partir du diméthoxy-2'-4'-phényl)-4-amino-2-thiazole et du chlorure de para-chloro-phénoxy-acétyle suivant la méthode générale décrite à propos des amides d'acides aromatiques.

Sa purification est obtenue par dissolution dans l'acétate d'éthyle et reprécipitation dans l'éther de pétrole.

Ses caractères sont communs à l'ensemble des dérivés sus-décris.

Son point de fusion, mesuré au bloc de Maquenne, est à 165 degrés C.

Analyse :

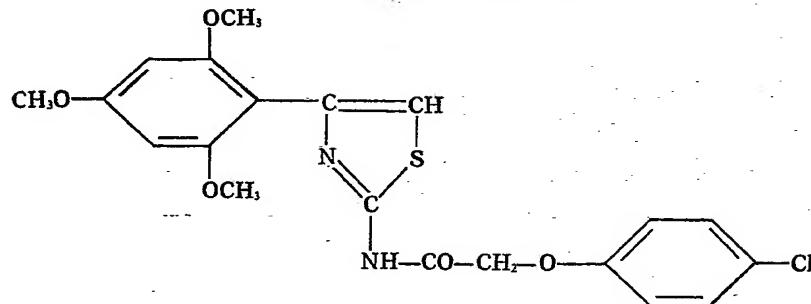
Calculé (%) :

C : 56,20 ; H : 4,19.

Trouvé (%) :

C : 56,20 ; H : 4,13.

(Triméthoxy-2'4'-6'-phényl)-4-(para-chloro-phénoxy-acétamido)-2-thiazole.

Formule brute : $C_{20}H_{19}ClO_5N_2S$.

Poids moléculaire : 435,80.

Préparé suivant le même protocole que son homologue diméthoxylé décrit ci-avant, cet amide se distingue du précédent par un point de fusion qui est à 117 degrés C.

Analyse :

Calculé (%) :

C : 55,30 ; H : 4,38.

Trouvé (%) :

C : 56,82 ; H : 4,32.

Les spectres infra-rouges déterminés sur les di- et tri-méthoxy-phénol-amino-thiazoles et certains des amides correspondants présentent des points communs qui permettent de les caractériser.

On reconnaît en particulier des bandes de vibration communes à tous les corps :

Vers 3030 cm^{-1} et 2420 cm^{-1} (cycles aromati-

ques) ;

Entre 1250 et 1260 cm^{-1} (groupements méthoxy) ;Entre 835 et 840 cm^{-1} (di substitution en 2',4' ou tri substitution en 2',4',6') ;Entre 1530 et 1520 cm^{-1} (cycle thiazole).

Les composés aminés présentent en plus des bandes : entre 1610 et 1620 cm^{-1} (groupement amine).

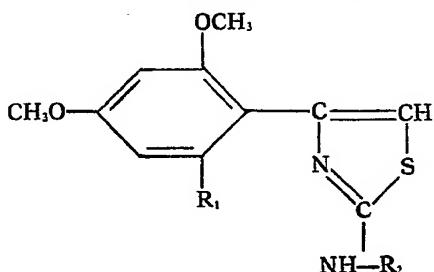
Les amides présentent des bandes : entre 1600 et 1650 cm^{-1} (groupement amide secondaire).

RÉSUMÉ

L'invention est relative à des corps chimiques nouveaux résultant de la combinaison d'un radical méthoxy-phénol et d'un radical amino-thiazole, et plus particulièrement des diméthoxy-2'4'-phényl-4-amino-2-thiazoles, des triméthoxy-2'4'-6'-phényl-4-

amino-2-thiazoles, et différents amides correspondants.

Les méthoxy-phénol-amino-thiazoles conformes à l'invention répondent à la formule générale :



R₁ étant un hydrogène ou un groupement méthoxy, R₂ étant un hydrogène ou un groupement R—C=O— dérivant, à titre d'exemple, d'un acide aliphatic, acétique, propionique, ou aromatique, benzoïque, triméthoxy-benzoïque, cinnamique, parachloro-phénoxy-acétique.

La préparation de tels corps, conformément à l'invention, procède d'un procédé de préparation plus général et connu en soi, consistant à constituer un radical thiazole par réaction d'une molécule de thio-urée sur un radical chloro-acéto. On obtient ainsi un chlorhydrate et une molécule d'eau.

Concernant un des corps conformes à l'invention, on fait réagir une molécule d'un méthoxy-chloro-acétophénone sur une molécule de thio-urée, en solution de préférence dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol, ce qui donne une molécule de méthoxy-phénol-amino-thiazole sous forme de chlorhydrate et une molécule d'eau.

D'une façon générale, le mode opératoire est le suivant :

Dans un ballon à trois tubulures, on introduit

la thio-urée mise en solution dans environ 150 ml d'éthanol, par exemple. On porte à 70-80 degrés ; toute la thio-urée est soluble.

On ajoute peu à peu, par une ampoule à brome, la méthoxy-chloro-acétophénone dissoute dans 500 ml d'éthanol, et on opère une ébullition à reflux durant 5 heures.

La cristallisation s'opère lors d'un repos de 24 heures au réfrigérateur.

La masse cristalline blanche obtenue est l'amino-thiazole sous forme de chlorhydrate. Cette masse est purifiée par dissolution dans l'éthanol absolu et reprécipitation par l'éther anhydre.

Les chlorhydrates sont sous une forme cristalline blanche ; ils sont solubles dans l'eau et dans l'éthanol, insolubles dans l'éther.

Les bases correspondantes peuvent être obtenues par dissolution du chlorhydrate dans l'eau distillée et précipitation par addition de carbonate de sodium à saturation jusqu'à pH 8. Le produit séparé est purifié par redissolution dans l'alcool et reprécipitation par l'eau.

Ces bases sont sous une forme de cristaux blancs, solubles dans l'alcool et dans l'éther, insolubles dans l'eau.

L'amidification s'obtient suivant les cas par ébullition du méthoxy-phénol-amino-thiazole sous forme de base en présence d'un anhydride d'acide aliphatic ou par condensation dans la pyridine à une température voisine de 60 degrés du méthoxy-phénol-amino-thiazole et d'un chlorure d'acide aromatique.

SOCIÉTÉ DE RECHERCHES INDUSTRIELLES
S O R I

Par procuration :

Michel LALOË